

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Matija Brataljenović

**Kronična bolest presatka protiv primatelja kao
najznačajnija kasna komplikacija nakon alogene
transplantacije matičnih krvotvornih stanica**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju, Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. prim. dr. sc. Dražena Pulanića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA

aGVHD - akutna bolest presatka protiv primatelja (eng. acute Graft versus Host Disease)

AML – akutna mijeloična leukemija

ATG – anti T-limfocitni globulin

BAFF – aktivirajući faktor B-limfocita (eng. B-lymphocyte Activating Factor)

BO – obliterativni bronhiolitis

cGVHD - kronična bolest presatka protiv primatelja (eng. chronic Graft versus Host Disease)

CIN – cervikalna intraepitelna neoplazija

CT – kompjuterizirana tomografija (eng. Computerized Tomography)

DLI – infuzija donorskih limfocita (eng. Donor Lymphocyte Infusion)

ECP – izvantjelesna fotofereza (eng. Extra-Corporeal Photopheresis)

FEV1 – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FVC – forsirani vitalni kapacitet

GVL/GVT – učinak presatka protiv leukemije/tumora (eng. Graft versus Leukemia/Tumor effect)

HRZZ – Hrvatska zaklada za znanost

IL - interleukin

IPS – sindrom idiopatske pneumonije (eng. Idiopathic Pneumonia Syndrome)

KBC – Klinički bolnički centar

NCI – Nacionalni institut za rak (eng. National Cancer Institute)

NIH – Nacionalni instituti za zdravlje (eng. National Institutes of Health)

PBSC – matične stanice iz periferne krvi (eng. Peripheral Blood Stem Cells)

SOS – sinusoidalni opstruktivni sindrom

TKMS – transplantacija krvotvornih matičnih stanica (eng. Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)

TRM – smrtnost vezana uz transplantaciju (eng. Transplantation Related Mortality)

UKF – fond Jedinstvo uz pomoć znanja (eng. Unity Through Knowledge Fund)

Sadržaj

Sažetak	
Summary	
1. Uvod	1
2. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica	3
3. Epidemiologija.....	6
4. Etiopatogeneza cGVHD-a.....	8
5. Klinička slika i dijagnostika.....	11
5.1. Akutni GVHD	11
5.1.1. Diferencijalno-dijagnostičko razlikovanje akutne i kronične bolesti	12
5.2. Dijagnostika kroničnog GVHD-a	14
5.3. Koža i kožna adneksa	14
5.4. Usta	15
5.5. Probavni sustav	18
5.6. Jetra	18
5.7. Oči.....	18
5.8. Genitalije	19
5.9. Respiratorni sustav	19
5.10. Lokomotorni sustav.....	21
5.11. Hematološke i druge promjene	21
5.12. Procjena težine bolesti	22
6. Liječenje	23
6.1. Terapija i prognoza	23
6.2. Budućnost liječenja	25
7. Multidisciplinarni tim za liječenje cGVHD-a KBC Zagreb.....	27
8. Zahvale	29
9. Literatura.....	30
10. Životopis	36

Sažetak

Kronična bolest presatka protiv primatelja kao najznačajnija kasna komplikacija nakon alogene transplantacije matičnih krvotvornih stanica

Matija Brataljenović

Kronična bolest presatka protiv primatelja (engl. chronic Graft-versus-Host Disease, cGVHD) je multisistemska aloimunosna i autoimunosna bolest koja nastaje nakon alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica (aloTKMS). Učestalost bolesti je 30-70% među pacijentima nakon aloTKMS. Prije 2005. godine svi simptomi prije stotog dana nakon aloTKMS smatrali su se akutnom, a svi simptomi nakon 100 dana od transplantacije kroničnom bolešću. Međutim, prema NIH smjernicama iz 2005., dijagnoza cGVHD-a uspostavlja se isključivo na temelju kliničke slike i dijagnostike, a ne u odnosu na vrijeme nakon aloTKMS. Etiopatogeneza kroničnog GVHD-a temelji se na aloreaktivnom i autoreaktivnom djelovanju T i B limfocita te makrofaga koji uzrokuju fibrozu u zahvaćenim organima. Kronični GVHD zahvaća više organskih sustava, a stupnjevanje osam sustava – koža, oči, usta, gastrointestinalni trakt, jetra, pluća, lokomotorni i genitalni trakt – koristi se u procjeni težine bolesti koja može biti blaga, umjerena i teška. Za blagu bolest najčešće je dovoljna topikalna terapija, dok je za umjerenu i tešku bolest potrebna sistemska imunosupresivna terapija. Kronični GVHD još je uvijek nedovoljno istražena bolest i u tijeku su brojna ispitivanja s ciljem otkrivanja što učinkovitije terapije, biomarkera i preventivnih mjera.

Ključne riječi: bolest presatka protiv primatelja, transplantacija krvotvornih matičnih stanica, imunosupresivna terapija

Summary

Chronic graft-versus-host disease as the most important late complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Matija Brataljenović

Chronic Graft-versus-Host Disease (cGVHD) is a multisystemic alloimmune and autoimmune illness which occurs after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). The incidence rate is 30-70% among patients after alloHSCT. Prior to 2005, any symptoms occurring before the 100th day after alloHSCT were considered to be signs of acute, and any symptoms occurring later to be signs of chronic disease. However, according to the NIH consensus written in 2005, the diagnosis of cGVHD is based entirely on the clinical picture and further diagnostic testing, instead of time after alloHSCT. The etiopathogenesis of cGVHD is based on the alloreactive and autoreactive T and B lymphocytes and macrophages which cause fibrosis in target organs. Chronic GVHD targets many organ system, and scoring 8 of them – skin, eyes, mouth, gastrointestinal tract, liver, lungs, musculoskeletal, and genital – is important for evaluating disease severity, which can be mild, moderate, and severe. Mild disease usually requires topical treatment, whereas moderate and severe illness require systemic immunosuppressive treatment. Chronic GVHD is still insufficiently researched, and there are many ongoing trials with the goal of discovering better treatment, biomarkers and preventive measures.

Keywords: Graft-versus-Host Disease, hematopoietic stem cell transplantation , immunosuppressive treatment

1. Uvod

Bolest presatka protiv primatelja (eng. Graft-versus-Host Disease, GVHD) je multisistemska bolest koja se može javiti kao posljedica alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica (aloTKMS). Postoji akutni i kronični oblik bolesti. Prije NIH (eng. National Institutes of Health) revizije dijagnostičkih kriterija 2005. godine za GVHD, razlika između akutnog i kroničnog oblika bolesti isključivo se temeljila na vremenu pojave simptoma, iako je danas poznato da su to dva zasebna patološka entiteta. Do NIH konsenzusa 2005. godine, svaka pojava simptoma GVHD-a prije stotog dana nakon aloTKMS smatrala se akutnim, a svaka pojava nakon stotog dana kroničnim GVHD-om. NIH konsenzus iz 2005. godine definirao je da se simptomi akutnog GVHD-a mogu javiti i poslije stotog dana, kao što se manifestacije kroničnog GVHD-a mogu javiti i prije stotog dana nakon aloTKMS, a moguća je i istovremena pojava simptoma obiju bolesti u istog pacijenta (1).

Danas se temeljem NIH kriterija dijagnoza cGVHD-a uspostavlja prvenstveno na temelju simptoma i znakova bolesti. Razlikujemo četiri skupine kriterija – a) dijagnostičke, b) distinktivne, c) druge ili neklasificirane te d) zajedničke akutnom i kroničnom obliku. Za konačnu dijagnozu dovoljna je prisutnost jednog dijagnostičkog kriterija, ili barem jednog distinktivnog kriterija uz radiološku, laboratorijsku ili patohistološku potvrdu na istom ili drugom organskom sustavu. Također, moramo isključiti infektivnu bolest ili neku drugu bolest koja bi mogla uzrokovati manifestacije slične cGVHD-u na nekim organskim sustavima (1).

Osim dijagnostičkih kriterija, u ovom radu prikazat ću i kriterije za procjenu težine bolesti jer je cGVHD varijabilna bolest koja zahvaća više organskih sustava. Zbog toga je u postupku liječenja i praćenja nužan multidisciplinarni pristup. Procjena težine provodi se uz pomoć posebnih skorova, što je potrebno u izradi terapijskog plana (2).

2. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) koristi se za liječenje raznih zloćudnih bolesti i nemalignih bolesti (poput aplastične anemije, teških oblika talasemija, teške kombinirane imunodeficijencije i slično). Može biti alogena i autologna. Autologna transplantacija podrazumijeva sakupljanje bolesnikovih mobiliziranih perifernih matičnih stanica (eng. Peripheral Blood Stem Cells, PBSC), zatim primanja intenzivne kemoterapije nakon čega slijedi autotransplantacija PBSC. Drugim riječima, primaoc i davatelj su ista osoba. Alogena transplantacija puno je složeniji proces i podrazumijeva transplantaciju matičnih krvotvornih stanica od zdravog darivatelja bolesniku (3). Glavni izvori matičnih stanica u alogenoj transplantaciji su koštana srž, PBSC i stanice iz pupčane vrpce (4).

Alogena transplantacija tipično je namijenjena za tumore s podrijetlom iz koštane srži, poput leukemija, mijelodisplastičnog sindroma i mijeloproliferativnih bolesti. Ona se može koristiti i u liječenju nemalignih bolesti, poput teškog oblika aplastične anemije, ili teške kombinirane imunodeficijencije (3).

S druge strane, glavni je nedostatak alogene transplantacije upravo mogućnost nastanka akutnog ili kroničnog GVHD-a, što vodi do porasta mortaliteta vezanog uz transplantaciju (eng. Transplantation Related Mortality, TRM). Osim reakcije presatka protiv primatelja, moguća je i reakcija odbacivanja primatelja protiv presatka. Stoga, prije samog provođenja alogene transplantacije, nužna je pretransplantacijska i posttransplantacijska obrada kako bi se smanjila vjerojatnost odbacivanja. Ovo se postiže citotoksičnom kemoterapijom, ili zračenjem prije i primjenom imunosupresiva

poslije transplantacije. S obzirom da je korištenje imunosupresijske terapije neizbježno, te da su bolesnici općenito imunokompromitirani svojom osnovnom bolešću i samom transplantacijom, postoji značajan rizik za infekciju. Od specifičnih komplikacija, bitno je istaknuti mukozitis, sinusoidalni opstruktivni sindrom (SOS) i idiopatski pneumonija sindrom (IPS). Mukozitis je najčešća i rana komplikacija koja se javlja u više od 90% pacijenata. Međutim, lokalna terapija usne šupljine, antimikrobna profilaksa i analgetska terapija tipično vode do poboljšanja unutar prva tri tjedna od transplantacije. SOS, prethodno poznat kao venookluzivna bolest, je oštećenje jetre koje nastaje kao posljedica TKMS-a. Incidencija varira od 10 do 40% i trenutno je u padu. Stanje može biti samolimitirajuće, međutim u najtežim oblicima vodi do multiorganskog zatajenja i smrti. IPS je rijetka komplikacija koja se pojavljuje u 10% slučajeva, ali može dovesti do respiratornog distresa i ima mortalitet preko 75% (3).

Unatoč navedenim nedostacima, glavni razlog zašto koristimo alogenu transplantaciju u liječenju malignih hematoloških bolesti je upravo zbog izraženog učinka presatka protiv tumora ili leukemije (eng. Graft versus Tumor/Leukemia GVT, ili GVL). Taj se učinak temelji na djelovanju donorskih stanica protiv primateljevog tumora, iako sam mehanizam ovog djelovanja nije u potpunosti istražen (3). Najvjerojatnije se temelji na djelovanju CD4⁺ i CD8⁺ T limfocita. Štoviše, vjerojatno se njihovim djelovanjem ostvaruje i GVL i GVHD učinak, s obzirom da presatci bez T limfocita imaju manji rizik od izazivanja GVHD-a, ali ostvaruju i slabiji GVL učinak. Manji GVL učinak ujedno pokazuju i singenični presatci, tj. presatci od identičnog blizanca, što znači da je za antitumorski učinak T limfocita presatka nužna i određena razina nepodudarnosti s primateljem jer je jača upalna reakcija (5).

Nakon aloTKMS-a, moguć je i relaps maligne bolesti, što je izrazito loš prognostički znak za pacijenta i u većini je slučajeva znak nemogućnosti postizanja iduće remisije. Jedna od mogućnosti ponovne uspostave remisije je infuzija donorskih limfocita (eng. Donor Lymphocyte Infusion, DLI). To je postupak u kojem primatelju dajemo infuziju limfocita od njegovog vlastitog donora matičnih stanica. Svrha je tog pristupa pojačati GVL učinak nakon aloTKMS-a. Unatoč tome, potreban je značajan oprez jer taj pristup povećava vjerojatnost akutnog i kroničnog GVHD-a i vodi do aplazije koštane srži ako pacijent ima samostalnu rezidualnu hematopoezu (3).

3. Epidemiologija

U Europi je 2012. godine bilo provedeno 37,818 TKMS-a na 33,678 pacijenata, s time da su njih 4,097 bili pacijenti iz pedijatrijske populacije. Na sveukupnom broju pacijenata, 42% transplantacija je bilo provedeno s alogenim, a 58% s autolognim matičnim stanicama. Glavne indikacije bili su limfomi (57%) i leukemije (32%). Ostalih 11% indikacija bile su za solidne tumore i nemaligne bolesti (6).

Trenutno se u Europi bilježi trend porasta TKMS-a. U odnosu na 2011. godinu, broj alogenih TKMS-a porastao je za 6%, i to najviše u svrhu liječenja akutne mijeloične leukemije (AML) i mijeloproliferativnih bolesti. 72% alogenih HSCT-a napravljeno je s perifernom krvi, a 23% s koštanom srži (6).

Jedna od najznačajnijih i najčešćih komplikacija aloTKMS-a je cGVHD. Učestalost cGVHD-a nakon transplantacije iznosi 30-70%. Simptomi bolesti tipično se manifestiraju unutar 3 godine nakon transplantacije i obično joj prethodi akutni GVHD (1,2).

Rizični čimbenici za cGVHD su: prijašnja epizoda akutnog GVHD-a, starija dob, korištenje ženskih donora za muške primatelje, korištenje nesrodnih ili nepodudarnih donora, DLI i korištenje mobiliziranih perifernih matičnih stanica. Od navedenih rizičnih čimbenika, čini se da je prijašnja epizoda akutnog GVHD-a i korištenje mobiliziranih perifernih matičnih stanica najsnažnije povezano s pojavom kronične bolesti (7). Štoviše, vjerojatnost pojave cGVHD-a nakon korištenja mobiliziranih perifernih matičnih stanica može iznositi i oko 45% (8).

Upravo je zbog korištenja nesrodnih donora, starijih primaoca i perifernih matičnih stanica povezano sa porastom incidencije cGVHD-a od 1995. do 2007. godine (9).

Kronični GVHD jako varira od pacijenta do pacijenta s obzirom na kliničku sliku, tako da pacijenti sa manje teškim oblikom bolesti imaju bolje izgleda preživljenja u odnosu na teške ili umjereno teške bolesnike. Kronični GVHD povezan je sa manje učestalim relapsima maligne bolesti (10).

Sve ovo ukazuje na rastuću potrebu prevencije i liječenja kroničnog GVHD-a, pogotovo kada se uzme u obzir rastući broj aloTKMS-a.

4. Etiopatogeneza cGVHD-a

Etiopatogeneza kroničnog GVHD-a je složena i uključuje interakciju donorskih B i T limfocita i složenog imunološkog odgovora domaćina nakon alogene transplantacije. Iako akutni i kronični GVHD jesu odvojeni klinički i patološki entiteti, imaju zajednički inicijalni etiopatogenetski mehanizam vezan uz alogenu transplantaciju, diferencijaciju i aktivaciju donorskih i primateljevih Th1/Tc1 i Th17/Tc17 limfocita (11).

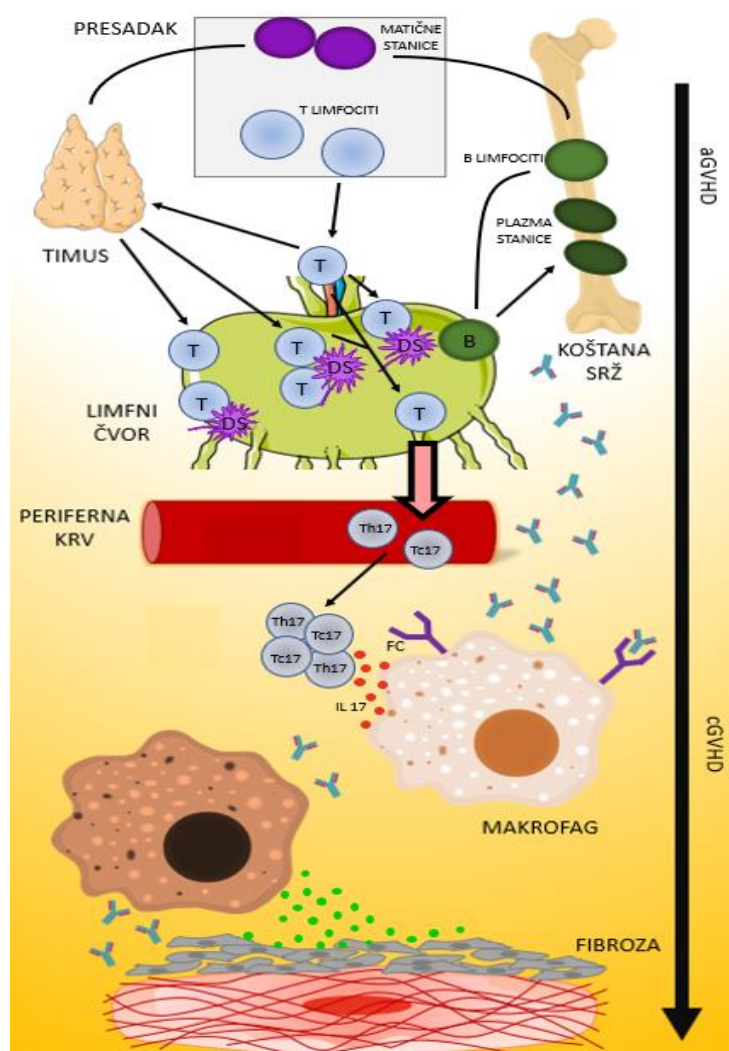
Jedan od glavnih zajedničkih mehanizama nastanka akutne i kronične varijante bolesti može se promatrati kroz učinak T limfocita na timus u akutnom GVHD-u. Poznato je da T limfociti iz presatka oštećuju primateljev timus i uzrokuju disregulaciju uobičajene negativne selekcije T limfocita. Zbog toga timus započne otpuštati i autoreaktivne T limfocite koji su ključni u daljnjoj patogenezi kroničnog GVHD-a. To je potkrijepljeno promatranim učinkom na miševe koji znatno rjeđe razvijaju simptome cGVHD-a ako prime presađak koji je pročišćen od naivnih T limfocita, ili ako su timektomirani (11, 12).

Primjena lijekova iz skupine stimulatora kolonija granulocita, poput filgrastima, koji se koriste radi mobilizacije krvotvornih matičnih stanica u periferiju, direktno je povezana s porastom razine Th17 limfocita. Ti su limfociti također povišeni u nekim autoimunskim bolestima, a u sistemskoj sklerozi/sklerodermi direktno koreliraju s težinom kliničke slike i opsegom fibroznih promjena. Upravo je fibroza glavni patofiziološki mehanizam tkivnog oštećenja u nekim oblicima cGVHD-a. To je vrlo bitno, s obzirom da sklerozne kožne promjene u cGVHD-u nalikuju kožnim promjenama u sistemskoj sklerozi (11).

Uloga B limfocita nije sasvim razjašnjena. Poznato je da pacijenti s cGVHD-om imaju povišene vrijednosti autoantitijela. Pacijenti nakon TKMS-a imaju povišenu vrijednost aktivirajućeg faktora za B-limfocite (eng. B-lymphocyte Activating Factor, BAFF). Upravo zbog toga B limfociti ne odumiru apoptozom koliko bi trebali i perzistiraju, što vodi do prekomjerne produkcije antitijela reaktivne na alo- i autoantigene (11, 13).

Direktni pokretači fibroze su makrofazi putem izlučivanja medijatora $TGF\beta$. U mišjim modelima prikazano je nakupljanje donorovih makrofaga u plućnom i kožnom tkivu. Pokazano je da su upravo ti makrofazi ovisni o aktivnosti interleukina-17 (IL-17) kojeg izlučuju Th17 limfociti. Nadalje, aktivnost makrofaga u izlučivanju $TGF\beta$ povećava se nakon opsonizacije stanica obiliježenih antitijelima. Još nedokazana hipoteza o povezanosti prekomjerne produkcije autoantitijela i fibroznoj aktivnosti makrofaga temelji se na činjenici da miševi kod kojih je poremećena funkcija B limfocita, ili je količina B limfocita iscrpljena, ne pokazuju nikakve znakove fibroze niti simptome cGVHD-a (11). Sintaza fibroznog patofiziološkog mehanizma prikazana je na Slici 1.

Od ostalih imunoloških stanica, u pacijenata je pokazana smanjena razina cirkulirajućih NK stanica i povećana razina $CD4^+$ i $CD8^+$ T limfocita. S obzirom da su NK stanice ujedno i regulatori ovih limfocita, moguće je da i tu postoji patogenetska povezanost. Također su smanjene razine regulirajućih B i T limfocita (11, 14).



Slika 1. Patofiziološki mehanizam fibroze u cGVHD-u. Stanice presatka (Donorovi T limfociti u presatku) uzrokuju oštećenje timusa u akutnoj fazi. Timus otpušta auto i aloreaktivne T limfocite uključene u daljnu patogenezu kronične bolesti. B limfociti, prekomjerno stimulirani BAFF-om, koji je povišen radi TKMS-a, produciraju velike količine antitijela. Ta antitijela, zajedno sa Th17/Tc17 limfocitima, utječu na makrofage da otpuštaju velike količine TGF β u nekim tkivima poput pluća i kože, čime nastaju fibrozne promjene.

(prilagođeno prema Macdonald, K. P. A., Hill, G. R., & Blazar, B. R. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. Blood. 2017;129(1):13–22.)

5. Klinička slika i dijagnostika

5.1. Akutni GVHD

Akutni GVHD zahvaća kožu, jetru i gastrointestinalni trakt, dok kronični GVHD može zahvatiti više organskih sustava s različitom kliničkom slikom. Iako je riječ o dva klinički različita entiteta, mogu postojati neka područja preklapanja, stoga je nužno ukratko prikazati i kliničku sliku akutnog GVHD-a.

Akutni GVHD u 84% slučajeva zahvaća kožu, i to tipično u obliku makulopapularnog osipa nalik opeklini od sunca. Ove promjene najčešće su locirane na vratu, ramenima, ušima, dlanovima i tabanima. Osip u težim slučajevima može prijeći i u bulozni ili ulcerirajući oblik (15). Dijagnoza kožne bolesti tipično se uspostavlja na temelju patohistološkog nalaza kožnog bioptata, ali moguće je dijagnozu uspostaviti i klinički (3).

U 54% slučajeva aGVHD se manifestira sa gastrointestinalnim simptomima u obliku abdominalnih grčeva i bolova, mučnine i povraćanja, anoreksije, dijareje ili hematokezije, a može izazvati i ileus (15). Dijagnoza se uspostavlja na temelju endoskopije i endoskopske biopsije. Moguće je napraviti i CT u slučaju abdominalnih simptoma, ali on samo pokazuje zadebljanje intestinalne stijenke, stoga je biopsija uvijek nužna (3).

Jetreni oblik aGVHD-a očituje se u 50% slučajeva i nastaje kao posljedica oštećenja žučnih vodova. Stoga se klinički očituje kao kolestatska žutica, s povišenim vrijednostima alkalne fosfataze i bilirubina, međutim za konačnu dijagnozu potrebna je biopsija (3, 15).

5.1.1. Diferencijalno-dijagnostičko razlikovanje akutne i kronične bolesti

Općenito vrijedi pravilo da se bolest proglašava akutnim GVHD-om ukoliko su kožni, gastrointestinalni ili jetreni simptomi i znakovi tipični za aGVHD novonastali, rekurentni ili perzistirajući, a odsutne kliničke i histološke značajke kroničnog GVHD-a, bez obzira na vrijeme koje je prošlo od transplantacije (1,2).

Akutni i kronični GVHD mogu se dalje stratificirati u dvije potkategorije s obzirom na vrijeme nakon transplantacije i značajke. Tako aGVHD dijelimo na klasični i perzistentni, rekurentni ili kasni; a cGVHD na klasični i preklapajući (eng. overlap). Preklapajući cGVHD podrazumijeva prisutnost jednog ili više znakova i simptoma aGVHD-a kod pacijenta s dijagnozom cGVHD-a (1,2). Ova podjela prikazana je u Tablici 1.

Tablica 1 Potkategorije akutnog i kroničnog GVHD-a

Kategorija GVHD-a	Vrijeme početka simptoma nakon HCT-a ili DLI-a	Prisutnost znakova aGVHD-a	Prisutnost znakova cGVHD-a
Klasični akutni	Manje od 100 dana	Prisutni	Odsutni
Perzistentni, rekurentni ili kasni akutni	Više od 100 dana	Prisutni	Odsutni
Klasični kronični	Nema vremenske granice	Odsutni	Prisutni
Preklapajući (overlap) kronični	Nema vremenske granice	Prisutni	Prisutni

(prema Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, i ostali. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005.;11(12):945–56.)

5.2. Dijagnostika kroničnog GVHD-a

Dijagnoza cGVHD-a može se postaviti ako postoji barem jedan „dijagnostički“ simptom ili znak bolesti. Ako je prisutan jedan „distinktivni“ simptom ili znak, dijagnozu moramo potvrditi laboratorijski, radiološki ili biopsijom tog ili drugog zahvaćenog organa. Također, nužno je diferencijalnodijagnostički eliminirati infekciju ili bilo koji drugi mogući uzrok simptoma ili znaka nalik cGVHD-u (1,2).

5.3. Koža i kožna adneksa

U više od 90% slučajeva cGVHD-a zahvaćena je koža. „Dijagnostički“ kožni simptomi i znakovi prezentiraju se kao poikiloderma, lezije nalik lichen planusu, lichen sclerosus, ili morphei te u obliku sklerotičnih promjena. Tipično kožne lezije započnu kao lezije nalik lichen planusu i kasnije progrediraju u morpheu i lichen sclerosus, iako se ta tranzicija ne mora dogoditi (1,16). Jedne tipične presklerotične promjene su difuzne hiperpigmentirane lichenoidne lezije nalik „leopardovoj koži“ (17). „Distinktivni“ kriteriji, su kožna depigmentacija i papuloskvamozne lezije (1).

Moguće je i uništenje žlijezda znojnice, tako da anhidroza spada u kategoriju „drugih ili neklasificiranih“ simptoma. Tu također spada i ihtioza, hipo i hiperpigmentacija i keratoza. Eritem, makulopapularni osip i pruritus mogu se javiti i u akutnom i u kroničnom GVHD-u (1).

Promjene na kožnim adneksama nemaju „dijagnostičke“ karakteristike. One se javljaju u otprilike 30% pacijenata (18). „Distinktivni“ znakovi vezani su uz onihodistrofiju, oniholizu, pterigije nokta ili gubitak nokta (1,2). Što se tiče kose, „distinktivni“ je znak

alopecija ili općeniti gubitak dlake. „Drugi ili neklasificirani“ znakovi mogu biti i prerano sijeda kosa ili stanjenje kose.

5.4. Usta

Usna šupljina zahvaćena je u 80% slučajeva cGVHD-a (19). „Dijagnostički“ simptom u ustima su lezije nalik na lichen planus (Slika 2). Najčešće se prezentiraju u obliku bijelih linija na bukalnoj sluznici i na jeziku. Ovdje posebno treba naglasiti važnost isključivanja neke druge bolesti nalik GVHD-u, poput infekcije kandidom, ili pak maligne bolesti (2). Pacijenti s oralnim oblikom cGVHD-a ujedno imaju i do 6 puta veći rizik za razvoj planocelularnog karcinoma usne šupljine u odnosu na ostatak stanovništva (20).

„Distinktivni“ simptomi prezentiraju se kao kserostomija, mukokele, ulkusi, pseudomembrane ili kao atrofija sluznice (Slike 3-5). Akutnom i kroničnom obliku bolesti zajednička može biti bol, ili eritem, gingivitis, mukozitis (2).



Slika 2. Lezije slične lichenu planusu na gornjoj usni i na sredini tvrdog nepca su dijagnostički znak za oralnu cGVHD. Manja ulceracija na tvrdom nepcu i mukokele na mekom nepcu su distinktivni znak oralne cGVHD. Ustupljeno ljubaznošću prof. dr. sc. Marinke Mravak-Stipetić, Stomatološki fakultet Sveučilista u Zagrebu i KBC Zagreb.



Slika 3. Lezije slične lichenu planusu na donjoj i gornjoj usni su dijagnostički znak za oralnu cGVHD. Ustupljeno ljubaznošću prof. dr. sc. Marinke Mravak-Stipetić Stomatološki fakultet Sveučilista u Zagrebu i KBC Zagreb.



Slika 4. Lezije slične lichenu planusu na sluznici kuta usana kao dijagnostički znak za oralni cGVHD. Ustupljeno ljubaznošću prof. dr. sc. Marinke Mravak-Stipetić, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb.



Slika 5. Manje ulceracije okružene eritemom na bukalnoj sluznici kao distinktivni znak cGVHD. Dijagnostički znak su lezije slične lichenu planusu na usnicama i obraznoj sluznici. Ustupljeno ljubaznošću prof. dr. sc. Marinke Mravak-Stipetić, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb

5.5. Probavni sustav

U probavnom sustavu „dijagnostički“ kriteriji su ezofagealne mreže i strikture, prstenovi ili stenoze u gornje dvije trećine jednjaka. Ove je „dijagnostičke“ kriterije nužno prikazati endoskopski ili radiološki pasažom barija. „Druga ili neklasificirana“ manifestacija cGVHD-a može biti i egzokrina insuficijencija pankreasa. S obzirom da i akutni GVHD često zahvaća probavni sustav, mogući su „zajednički“ simptomi – anoreksija, mučnina i povraćanje, dijareja i gubitak težine. Gubitak težine vrlo je općeniti simptom i može biti samo odraz hiperkataboličkog stanja organizma u kroničnoj bolesti, ali i drugih simptoma cGVHD-a, poput malapsorpcije izazvane manjkom gušteračnih enzima (2).

Zanimljivo je da pacijenti s infekcijom *H. pylori* imaju manji rizik za obolijevanje od akutnog i kroničnog GVHD-a, a imaju i blažu kliničku sliku (21).

5.6. Jetra

Jetrena manifestacija cGVHD-a očituje se ili kao akutni hepatitis, ili kao kolestatski tip bolesti (2). Zasebna jetrena zahvaćenost ne ubraja se u „dijagnostičke“ kriterije, a potrebno je isključiti druge uzroke jetrene lezije. Premda zahvaćenost jetre nije „dijagnostički“ kriterij, ona je povezana s većim mortalitetom (22).

5.7. Oči

Kronični GVHD zahvaća oči u 57% slučajeva. Očni simptomi cGVHD-a značajno smanjuju kvalitetu života pacijenata, stoga se preporuča provođenje preventivnih oftalmoloških pregleda nakon transplantacije kako bi se zahvaćenost razotkrila u još asimptomatskim stadijima (23).

„Distinktivni“ očni kriteriji su posttransplantacijski cikatricijalni konjunktivitis, keratokonjunktivitis sicca, konfluirajuća točkasta keratopatija i suhe ili bolne oči. Pacijente s očnim simptomima prije transplantacije stoga mora pregledati oftalmolog. „Druge ili neklasificirane“ očne manifestacije su fotofobija, periorbitalna hiperpigmentacija i blefaritis (2).

5.8. Genitalije

Kronični GVHD zahvaća ženski i muški spolni sustav. Od „dijagnostičkih“ kriterija, u oba spola mogu se javiti lezije nalik lichen planusu ili sclerosusu. Fibrozirajući učinak cGVHD-a očituje se kao fimoza penisa, ili ožiljkavanje i stenoza uretre. U ženskim genitalijama može doći također do ožiljkavanja ili labijalne/klitoralne aglutinacije. To se sve očituje bolovima, svrbežom, dizurijom i/ili dispareunijom. U oba spola „distinktivni“ simptomi mogu biti erozije, ulceracije ili fisure (2).

Otkrivena je direktna povezanost između histološkog nalaza skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja (što odgovara stupnjevima CIN II-III) i vulvovaginalnog cGVHD-a. Upravo se zato savjetuju redovite ginekološke kontrole svim pacijenticama poslije transplantacije (24).

5.9. Respiratorni sustav

Glavna plućna manifestacija cGVHD-a je obliterativni bronhiolitis (BO). Da bi se smatrao „dijagnostičkim“ kriterijem, mora se dokazati plućnom biopsijom. Međutim, BO se može dokazati i funkcionalnim plućnim pretragama ili radiološki, ali tada je potrebno naći još barem jedan dodatni „dijagnostički“ kriterij koji zahvaća drugi organski sustav. Riječ je o tipičnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti koja se očituje kašljem, piskanjem i

dispnejom pri naporu. Rijetko, stanje se može zakomplicirati i s pneumotoraksom, pneumomediastinumom i supkutanim emfizemom (1).

BO je potencijalno fatalna komplikacija cGVHD-a. Prema jednoj studiji, prevalencija BO-a među posttransplantiranim pacijentima oboljelima od cGVHD-a iznosila je 14%. Međutim, mortalitet oboljelih pacijenata bio je povišen za 60% (25).

Ako postoje distinktivne manifestacije cGVHD-a, klinička dijagnoza BO-a se može postaviti ako su zadovoljeni svi niže navedeni kriteriji. Međutim, ako je već dijagnosticiran cGVHD na temelju promjena na drugim organima, dovoljna su samo prva tri za dijagnozu BO-a (1,2):

1. Omjer $\frac{FEV_1}{FVC} < 0.7$.
2. FEV₁ mora biti manji od 75% od predviđenih vrijednosti, sa zabilježenim padom od 10% ili više unutar 2 godine.
3. Mikrobiološki ili radiološki dokazana odsutnost infekcije.
4. Mora biti dokazano zarobljenje zraka (eng. „air-trapping“): ili a) CT-om u ekspiriju, ili moraju biti otkrivene bronhiektazije ili zadebljanja malih dišnih puteva CT-om visoke rezolucije, ili b) funkcionalnim plućnim testiranjem (rezidualni volumen >120%).

„Druga ili neklasificirana“ manifestacija cGVHD-a u respiratornom sustavu može biti restriktivna plućna bolest. Ona može nastati ili kao ekstrapulmonalna komplikacija, zbog skleroze kože prsnoga koša što smanjuje njegovu pomičnost, ili intrapulmonalna komplikacija u obliku kriptogene organizirajuće pneumonije ili plućne fibroze (2).

5.10. Lokomotorni sustav

Kronični GVHD može opsežno zahvatiti i ovaj organski sustav. „Dijagnostički“ kriteriji uključuju fasciitis i ukočenost zglobova ili kontrakture. Ove su promjene često povezane sa sklerozirajućim promjenama kože, iako ne uvijek. Tipično su zahvaćene noge ili podlaktice. Fasciitis se prezentira obično kao bol i otjecanje te kao smanjenje opsega kretnji zahvaćenog zgloba. Može se manifestirati i u obliku kože poput naranče (franc. peau d'orange) te u kasnijim stadijima kao kontraktura zgloba (2).

„Distinktivni“ kriterij je miozitis ili polimiozitis. Obično se prezentira u obliku mišićnih grčeva. Nužno je napraviti EMG i mjerenje kreatinin-fosfokinaze i aldolaze. Moguće je napraviti i biopsiju mišića (2).

5.11. Hematološke i druge promjene

Nijedna krvna promjena nije „dijagnostički“ kriterij, ali često se javljaju u sklopu bolesti. Može biti prisutna limfocitopenija, eozinofilija, hipo ili hipergamaglobulinemija. Valja naglasiti mogućnost pojave trombocitopenije kod dijagnoze cGVHD-a jer je to loš prognostički pokazatelj povezan s većom smrtnosti (2, 26).

Ostale promjene su rijetke i također nisu „dijagnostički“ kriteriji. Mogu se javiti myasthenia gravis, Raynaudov fenomen, nefrotski sindrom, glomerulonefritis, periferna neuropatija, serozitis ili srčani simptomi (2). Prema jednoj nedavno provedenoj manjoj studiji prikazano je kako pacijenti sa cGVHD-om imaju povećane dimenzije lijevog ventrikula u odnosu na ostale transplantirane pacijente, i izraženiju diastoličku disfunkciju (27).

5.12. Procjena težine bolesti

Nakon što je uspostavljena konačna dijagnoza cGVHD-a, nužno je procijeniti težinu bolesti kako bi se izradio optimalni terapijski plan. Procjena težine bolesti vrši se pomoću NIH skorova. Redovite i kontinuirane procjene težine ovom metodom mogu se koristiti i u svrhu praćenja pacijenta. Uzima se u obzir stupanj zahvaćenosti 8 organskih sustava (koža, usta, oči, gastrointestinalni, jetra, pluća, lokomotorni i genitalni). Svaki od njih se boduje od 0 do 3. Važno je naglasiti da se organski sustav isključuje iz bodovanja ako je promjena na njemu posljedica neke druge bolesti. To je bitno zato što u prosjeku 40% pacijenata ima promjene na jednom organu koje su nevezane uz cGVHD. Također, ako je promjena na organu multifaktorijalna, boduje se kao da je uzrok u potpunosti cGVHD. Kada se sve to uzme u obzir, bolest se svrstava u kategoriju blage, umjerene i teške bolesti (1,2).

1. Blagi cGVHD: zahvaćen je 1 ili 2 organska sustava i stupanj zahvaćenosti u njima nije veći od 1. Zahvaćenost pluća mora biti 0, tj. ne smiju biti zahvaćena.
2. Umjereni cGVHD: zahvaćena su 3 ili više organskih sustava i stupanj zahvaćenosti u njima nije veći od jedan, **ili** barem jedan organski sustav ima stupanj 2, **ili** je zahvaćenost pluća 1.
3. Teški cGVHD: barem jedan organski sustav ima stupanj 3, **ili** je zahvaćenost pluća 2 ili 3.

6. Liječenje

6.1. Terapija i prognoza

S obzirom da je cGVHD teška multisistemska bolest, ona zahtijeva multidisciplinarni pristup u liječenju. Potrebna je suradnja specijalista brojnih područja medicine. Liječenje cGVHD-a prvenstveno se temelji na imunosupresivnoj terapiji. Ona može biti lokalna ili sistemska. Lokalna je terapija tipično dovoljna za liječenje blage bolesti, ali za umjerenu i tešku nerijetko je potrebno sistemsko liječenje. Često puta se topikalna terapija koristi kao dodatak sistemskom liječenju. Liječenje ublažava simptome, povećava preživljenje i može spriječiti progresiju u teški oblik cGVHD-a. Uz imunosupresiju, moraju se provoditi suportivne mjere i antimikrobna profilaksa (1,2).

Postoje brojni topikalni terapijski režimi za liječenje kliničkih manifestacija cGVHD-a. U slučaju oralnog cGVHD-a koriste se topikalni kortikosteroidi (npr. budezonid i deksametazon). S obzirom da je relativno česta nuspojava kolonizacija kandidom, preporuča se u terapiju uvesti i antifungalni lijek (21). U tijeku su brojna klinička istraživanja, s obzirom da ne reagiraju svi pacijenti pozitivno na kortikosteroide.

Slično vrijedi i u liječenju kožnih lezija. Tu koristimo visokopotentne i niskopotentne topikalne kortikosteroide. Učinkovitim se pokazao i 0.1% topikalni takrolimus u liječenju kožnog eritema i svrbeža (28).

Topikalno liječenje treba trajati dokle god su simptomi prisutni, i terapiju je moguće postupno smanjivati kada se javi remisija simptoma (29).

Što se tiče sistemske terapije, već je tri desetljeća zlatni standard monoterapija prednizonom ili metilprednizolonom u ekvivalentnoj dozi. Obično se prednizon dozira sa

0.5-1 mg/kg/dan. Na taj se način doziranje provodi prva 2 tjedna te se zatim doza postupno smanjuje kroz idućih 6-8 tjedana sa svakog dana na svaki drugi dan ako se simptomi stabiliziraju ili ublažuju. Takvo se doziranje onda održava tijekom 2 do 3 mjeseca. Iza toga, doza se smanjuje za 10-20% mjesečno ako je postignuta kompletna remisija simptoma (29,30).

Prvi lijek za liječenje cGVHD koji je odobren u svijetu je ibrutinib, lijek kojeg je američka FDA odobrila sredinom 2017. kao drugu liniju liječenja cGVHD-a (31).

U tijeku su brojna klinička istraživanja različitih lijekova kao sustavne terapije kroničnog GVHD-a. Izvantjelesna fotofereza (eng. Extracorporeal Photopheresis, ECP) se pokazala korisnom u liječenju cGVHD-a rezistentnog na prednizon. Dvije trećine pacijenata dobro reagiraju na ovaj način liječenja. Najveći utjecaj ima na kožni GVHD, ali djeluje dobro i na gastrointestinalne i oralne oblike (30, 32). Rituksimab se može primijeniti u liječenju nekih manifestacija cGVHD-a, što je u skladu s patogeneza B limfocita u cGVHD-u (33). Neki lijekovi utječu na regulatorne T limfocite, poput IL-2 i ibrutiniba (8). Otprilike 50% pacijenata ima smanjenje simptoma na terapiji sa IL-2 (30), i takva terapija omogućuje primjenu manjih doza prednizona (34). Ostali lijekovi koji pokazuju dobar učinak na smanjenje simptoma nekih oblika bolesti su imatinib, mikofenolat mofetil, JAK inhibitori, pomalidomid, inhibitori proteasoma, pentostatin i drugi (30).

Treba imati na umu i antimikrobnu profilaksu kod ovakvih pacijenata. Nužno je provođenje profilakse protiv *P. jirovecii* i inkapsuliranih bakterija do 6 mjeseci nakon ukidanja sistemske terapije, obavezna antifungalna profilaksa pogotovo uz primanje

imunosupresivne terapije. Preporuča se i dugoročna primjena aciklovira. Pacijenti koji imaju niske razine CD4⁺ limfocita ili koji su već prethodno imali reaktivaciju citomegalovirusa, trebaju se redovito kontrolirati i primiti antiviralnu terapiju na najraniji znak virusne reaktivacije (30).

Osim navedenih farmakoloških mjera, potrebne su i druge suportivne mjere kako bi se uspostavila što bolja kontrola simptoma. Oftalmološki simptomi mogu se kontrolirati često uz pomoć umjetnih suza i posebnih kontaktnih leća. Fizikalna terapija može prevenirati invaliditet koji bi se možda razvio zbog ankiloze zglobova. Zbog mogućeg razvoja hipertenzije, dijabetesa i osteoporoze kao komplikacije kortikosteroidne terapije, nužno je uvesti prehranu sa malo šećera i niskom razinom soli. Radi prevencije osteoporoze, preporuča se i dnevna nadoknada kalcija i vitamina D (30).

Otprilike 50% pacijenata se izliječi od cGVHD-a unutar 7 godina od početka terapije. To podrazumijeva potpunu remisiju simptoma i prekid imunosupresivne terapije. 10% će trebati doživotnu terapiju, a 40% će umrijeti unutar tog perioda zbog rekurencije maligne bolesti, komplikacija liječenja ili zbog cGVHD-a (30).

6.2. Budućnost liječenja

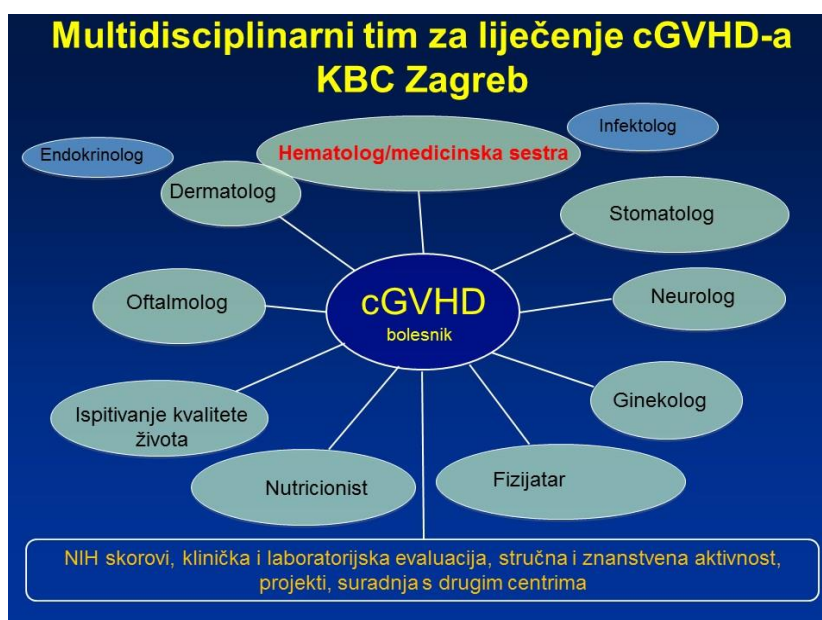
Kronični GVHD je složena posttransplantacijska komplikacija i još nije razrađena posve pouzdana metoda prevencije bolesti nakon transplantacije. Glavni problem vezan je uz razvoj preventivne mjere koja mora biti učinkovita bez da smanjuje GVL učinak transplantacije (30). Nedavno je provedeno obećavajuće istraživanje u kojima je skupina pacijenata prije TKMS-a primala 10 mg/kg anti T-limfocitnog globulina (ATG) 3 dana prije transplantacije. Ta je skupina imala za 36.5 % manju incidenciju cGVHD-a unutar 2

godine bez učestalijeg relapsa maligne bolesti. Nadalje, među skupinom oboljelih od cGVHD-a koji su primali ATG pokazana je manja incidencija teškog oblika bolesti i ranije je prekinuto uzimanje prednizonske terapije (35).

Jedan od glavnih ciljeva istraživanja u budućnosti bit će pronalazak pouzdanih dijagnostičkih, prognostičkih i terapijskih biomarkera cGVHD-a.

7. Multidisciplinarni tim za liječenje cGVHD-a KBC Zagreb

Prepoznavši sve izraženiji problem cGVHD-a i uz dugu tradiciju transplantacijske medicine u hematologiji KBC-a Zagreb, 2013. godine je u KBC Zagreb formiran Multidisciplinarni tim za liječenje cGVHD-a i dugotrajnih komplikacija nakon aloTKMS-a pod vodstvom prof. dr. Nemeta i u suradnji s prof. dr. Pavletićem iz National Cancer Institute (NCI), NIH, SAD te uz projektnu potporu fonda „Jedinstvo uz pomoć znanja“ (eng. *Unity Through Knowledge Fund, UKF*). Taj UKF-ov međunarodni projekt pod nazivom “*Clinical and biological factors determining severity and activity of chronic Graft-versus-Host Disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*” trajao je dvije godine (2013.-2015. g.) a vodili su ga prof. dr. Pavletić i prof. dr. Nemet. Projekt je završio sa znanstvenim i stručnim uspjesima, a uspostavljeni multidisciplinarni tim nastavio je dalje vrlo aktivno s radom, u suradnji niza kliničara i laboratorijskih istraživača različitih specijalnosti. Organizacija tima prikazana je na Slici 6.



Slika 6. Organizacija Multidisciplinarnog tima za liječenje cGVHD-a KBC Zagreb

Nakon odlaska prof. dr. Nemeta u mirovinu, od listopada 2016. Multidisciplinarni tim nastavlja voditi doc. dr. Pulanić. Formiranjem multidisciplinarnog tima postigao se ujednačen i standardiziran pristup bolesnicima s cGVHD-om korištenjem najsuvremenijih NIH kriterija uz detaljne kliničke i laboratorijske evaluacije, uz znanstvenu i stručnu aktivnost, te međunarodnu suradnju s drugim europskim i američkim centrima koji se bave cGVHD-om. Od ožujka 2017. započeo je novi četverogodišnji znanstveni projekt Hrvatske zaklade za znanost (HRZZ, Slika 7.) "Novi biomarkeri kronične bolesti presatka protiv primatelja" čiji je voditelj doc. dr. Pulanić. U sklopu tog novog projekta HRZZ-a istražuju se potencijalni laboratorijski biomarkeri cGVHD-a (stanične populacije (B limfociti, monociti), koagulacijski faktori (FVIII, von Willebrandov faktor), pokazatelji inflamacije, glikozilacija imunoglobulina G), uz nastavak multidisciplinarne sveobuhvatne kliničke evaluacije bolesnika s cGVHD-om. U međunarodnim hematološkim transplantacijskim krugovima navedeni zagrebački model Multidisciplinarnog tima za kronični GVHD već se etablirao kao pozitivni primjer multidisciplinarnog pristupa i implementacije najsuvremenijih NIH kriterija u složenih bolesnika s kroničnim GVHD-om (36).



Slika 7. Logo Hrvatske zaklade za znanost

8. Zahvale

Zahvaljujem se svojem mentoru doc. prim. dr. sc. Draženu Pulaniću na stručnoj pomoći i suradnji te na stalnoj dostupnosti i podršci tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Ovaj rad je izrađen uz potporu projekta Hrvatske zaklade za znanost “Novi biomarkeri kronične bolesti presatka protiv primatelja” broj IP-2016-06-8046.

Također se zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci tijekom studija

9. Literatura

1. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945–56.
2. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389–401.
3. Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Josef T. Prchal, Marcel M. Levi, Oliver W. Press, Linda J. Burns MAC. *Williams Hematology.* 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. 2528 p.
4. Panch SR, Szymanski J, Savani BN, Stroncek DF. Sources of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Methods to Optimize Yields for Clinical Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Aug 1;23(8):1241–9.
5. Falkenburg JHF, Warren EH. Graft versus Leukemia Reactivity after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Jan 1;17(1 SUPPL): S33-8.
6. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe: Data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Jun 17;49(6):744–50.

7. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011 Mar 17;117(11):3214–9.
8. Scarisbrick JJ, Dignan FL, Tulpule S, Gupta ED, Kolade S, Shaw B, et al. A multicentre UK study of GVHD following DLI: Rates of GVHD are high but mortality from GVHD is infrequent. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jan 13;50(1):62–7.
9. Pulanić D, Desnica L, Vrhovac R, Nemet D, Wolff D, Greinix H, Pavletic SZ. Chronic graft-vs-host disease in 2016: a major challenge and an opportunity. *Croat Med J*. 2016;57(1):1-3.
10. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: Association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*. 2002 Jul 15;100(2):406–14.
11. Macdonald KPA, Hill GR, Blazar BR. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood*. 2017;129(1):13–22.
12. H. Nishimori YM and MT. Chronic Graft-versus-Host Disease: Disease Biology and Novel Therapeutic Strategies. *Acta Med Okayama*. 2013;67(1):1–8.
13. Sarantopoulos S, Blazar BR, Cutler C, Ritz J. B cells in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jan;21(1):16–23.

14. Podgorny PJ, Liu Y, Dharmani-Khan P, Pratt LM, Jamani K, Luider J, et al. Immune Cell Subset Counts Associated with Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20:450–62.
15. Sung AD, Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. *Stem Cells Transl Med.* 2013 Jan;2(1):25–32.
16. Villarreal CDV, Alanis JCS, Pérez JCJ, Candiani JO. Cutaneous graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplant - a review. *A Bras Dermatol.* 2016;91(3):336–43.
17. Peñas PF, Jones-Caballero M, Aragüés M, Fernández-Herrera J, Fraga J, García-Díez A. Sclerodermatous Graft-vs-Host Disease. *Arch Dermatol.* 2002 Jul 1;138(7):924–34.
18. Čeović R, Desnica L, Pulanić D, Serventi Seiwert R, Ilić I, Grce M, et al. High frequency of cutaneous manifestations including vitiligo and alopecia areata in a prospective cohort of patients with chronic graft-vs-host disease. *Croat Med J.* 2016 Jun 30;57(3):229–38.
19. Treister N, Duncan C, Cutler C, Lehmann L. How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2012 Oct 25;120(17):3407–18.
20. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral Dis.* 2013 May ;19(4) :327–46.

21. Velasco Guardado A, López-Corral L, Pérez-Simón JA, Caballero-Velázquez T, Flores Corral T, Caballero Barrigón D, et al. Helicobacter pylori infection and graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2011 May 1 ;17(5) :765–9.
22. Chen C-T, Liu C-Y, Yu Y-B, Liu C-J, Hsiao L-T, Gau J-P, et al. Characteristics and risk of chronic graft-versus-host disease of liver in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. PLoS One. 2017;12(9): e0185210.
23. Sun Y-C, Chai X, Inamoto Y, Pidala J, Martin PJ, Flowers MED, et al. Impact of Ocular Chronic Graft-versus-Host Disease on Quality of Life. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Sep;21(9):1687–91.
24. Wang Y, Brinch L, Jebsen P, Tanbo T, Kirschner R. A Clinical Study of Cervical Dysplasia in Long-Term Survivors of Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 ;18(5) :747–53.
25. Au BKC, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2011 Jul;17(7):1072–8.
26. Pulanić D, Lozier JN, Pavletić SZ. Thrombocytopenia and Hemostatic Disorders in Chronic Graft versus Host Disease. Bone Marrow Transplant. 2009;44(7):393-403.
27. Dogan A, Dogdu O, Ozdogru I, Yarlioglues M, Kalay N, Inanc MT, et al. Cardiac effects of chronic graft-versus-host disease after stem cell transplantation. Texas Hear Inst J. 2013;40(4):428–34.

28. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous Graft-Versus-Host Disease: Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Feb;19(1):33–50.
29. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Dec 1;16(12):1611–28.
30. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015 Jan 22;125(4):606–15.
31. Fda.gov. (n.d.). *FDA expands ibrutinib indications to chronic GVHD*. [Internet] Dostupno na :
<https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm569711.htm>
[Pristupljeno 11. lipnja 2018].
32. Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, Antar A, Bazarbachi A, Djulbegovic B, et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Nov 1;20(11):1677–86.
33. Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, Cutler C, Mohty M, Kumar A. Efficacy of Rituximab in the Setting of Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Sep;15(9):1005–13.

34. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, McDonough SM, Bindra B, Alyea EP, et al.
Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2011
Dec 1 ;365(22) :2055–66.
35. Kröger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, et al.
Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J
Med. 2016 Jan 7;374(1):43–53.
36. Pulanić D, Desnica L, Serventi-Seiwerth R, Mravak-Stipetić M, Bilić E, Čeović R, i
sur. Pet godina Multidisciplinarnog tima za kroničnu bolest presatka protiv primatelja
KBC Zagreb. Bilten Krohema. 2018;10(1):38-41.

10. Životopis

Osobni podaci

Ime i prezime: Matija Brataljenović

Datum i mjesto rođenja: 25.05.1993., Zagreb

Obrazovanje

2012. - 2018. : Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

- Demonstrator na nastavi iz kliničke propedeutike 2016. – 2018.
- Dekanova nagrada 2014.

2008. – 2012. : Prva gimnazija, Zagreb

- Završio školu kao jedan od najboljih učenika u generaciji
- Bio na državnom natjecanju iz hrvatskog jezika 2011.

2000. – 2008. : Osnovna škola Jure Kaštelana, Zagreb

- Završio školu kao jedan od najboljih učenika u generaciji

Strani jezici

Aktivno se koristim engleskim i francuskim jezikom.